

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 199 11 039 A 1

⑯ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 D 401/04**

C 07 D 403/04  
C 07 K 5/065  
C 07 D 401/12  
C 07 D 403/12  
C 07 D 401/14  
C 07 D 403/14  
A 61 K 31/445  
// C07D 521/00

⑯ Aktenzeichen: 199 11 039.5  
⑯ Anmeldetag: 12. 3. 1999  
⑯ Offenlegungstag: 14. 9. 2000

⑯ Anmelder:

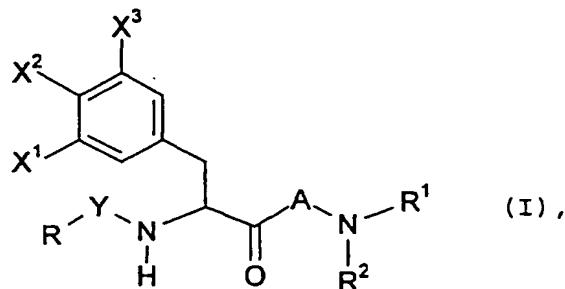
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218  
Ingelheim, DE

⑯ Erfinder:

Eberlein, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 88400  
Biberach, DE; Rudolf, Klaus, Dipl.-Chem. Dr., 88447  
Warthausen, DE; Engel, Wolfhard, Dipl.-Chem. Dr.,  
88400 Biberach, DE; Doods, Henri, Dr., 88447  
Warthausen, DE; Hallermayer, Gerhard,  
Dipl.-Chem. Dr. Dr., 88437 Maselheim, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑯ Abgewandelte Aminosäureamide, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung  
⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel



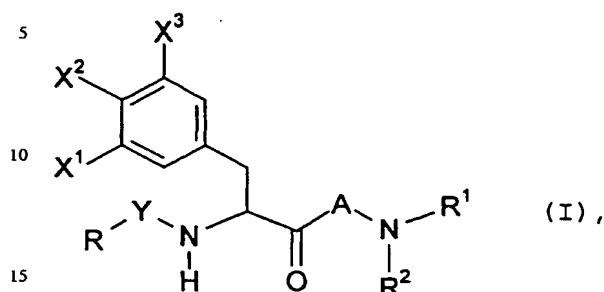
in der  
A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und Y wie im Anspruch 1 definiert  
sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren En-  
antiomere, deren Gemische und deren Salze, insbeson-  
dere deren physiologisch vertägliche Sa'ze mit anorgan-  
ischen oder organischen Säuren oder Basen, welche  
CGRP-antagonistische Wirkungen aufweisen, diese Ver-  
bindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung  
und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwen-  
dung zur Erzeugung und Reinigung von Antikörpern und  
als markierte Verbindungen in RIA- und ELISA-Assays  
und als diagnostische oder analytische Hilfsmittel in der  
Neurotransmitter-Forschung.

DE 199 11 039 A 1

DE 199 11 039 A 1

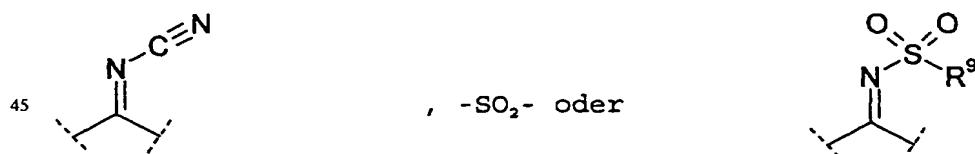
## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel

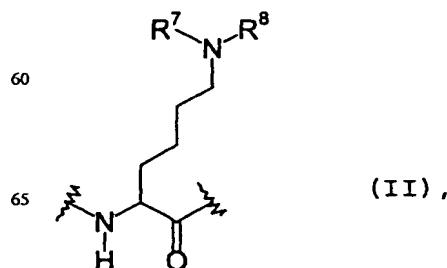


deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

- 20 In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten  
 R die 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocyclus, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfte Carbonylgruppen enthält, substituiert ist,  
 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe substituiert sein können,  
 25 eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzokondensiert sein können,  
 30 und wobei die vorstehend erwähnte Phenylgruppe sowie die benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxy alkyl-, Dialkylamino-alkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl amino-, Propionyl amino-, Benzoyl-, Benzoyl amino-, Benzoylmethyl amino-, Amino- carbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy alkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonyl amino-, Aminocarbonyl amino alkyl-, Alkylaminocarbonyl amino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder tri- substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,  
 40 Y die zweiwertigen Reste



- 45 worin R<sup>9</sup> einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,  
 50 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Alkoxy-, Trifluormethyl-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl amino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,  
 55 A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



in dem

R<sup>7</sup> das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,

R<sup>8</sup> das Wasserstoffatom, die Methyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, tert-Butoxycarbonyl- oder Acetylgruppe darstellt,

R<sup>1</sup> das Wasserstoffatom,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazenyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylarnino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-( $\omega$ -Hydroxalkyl)-1-piperazinyl Gruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

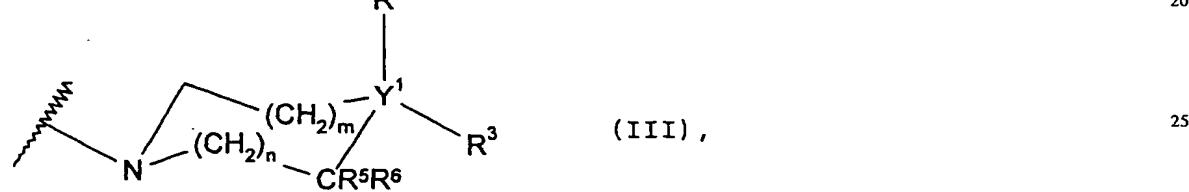
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylarnino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethyl-

sulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit

1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel III



in der

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>4</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

m die Zahlen 0, 1 oder 2,

n die Zahlen 0, 1 oder 2,

R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylamino-carbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Carboxyalkyl- oder Carboxy-Gruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylarnino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylamonomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)hydroxyalkyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, oder eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die vorstehend genannten Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylarnino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylamonomethyl-Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R<sup>3</sup> zusammen mit R<sup>4</sup> und Y<sup>1</sup> einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylenegruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R<sup>3</sup> gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom,

einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Py-

ridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,  
eine Alkoxy carbonyl-, die Cyan- oder Aminocarbonylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder,

- 5 sofern Y<sup>1</sup> ein Kohlenstoffatom ist, R<sup>4</sup> zusammen mit R<sup>6</sup> auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R<sup>3</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist und R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom darstellt oder
- sofern Y<sup>1</sup> ein Kohlenstoffatom ist, R<sup>4</sup> zusammen mit R<sup>6</sup> auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R<sup>3</sup> zusammen mit R<sup>5</sup> und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf- bis sieben-gliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocyclus darstellen,
- 10 wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können und alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können.

Beispielsweise kommen für R<sup>3</sup> die 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(Dimethylamino)-1-piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 4-Morpholinylgruppe, wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch eine Alkanoyl- oder Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Methylsulfonylgruppe substituiert sein kann, die Hexahydro-1H-1-azepinyl-, 8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 4-Alkyl-1-piperazinyl-, Hexahydro-4-alkyl-1H-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe in Betracht.

Beispielsweise kommt für R die

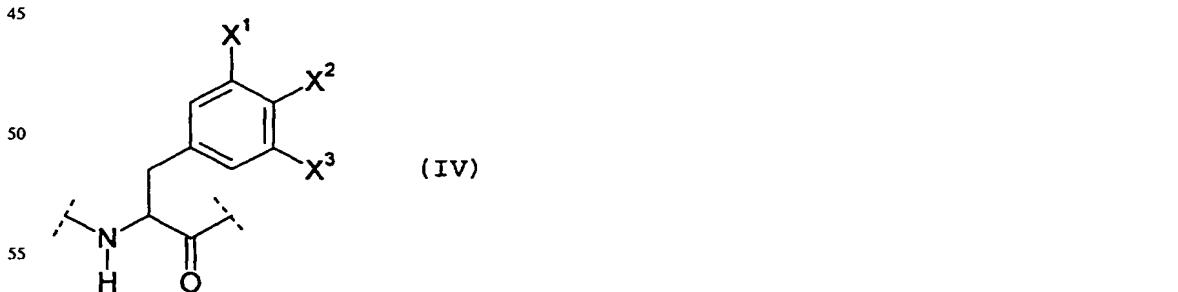
- 20 4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl-, 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl-, 4-[2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl-, 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidinyl-, 4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl-, 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl-, 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl-, 4-(2(1H)-Oxochinolin-3-yl)-1-piperidinyl-, 4-(2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl-, 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-1-piperidinyl- oder 4-(5,7-Dihydro-6-oxo-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl-Gruppe in Betracht.
- 25 Unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten sind die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zu verstehen, insbesondere eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

30 beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenylyl- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

- 35 beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, n-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

40 Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel I nur ein Chiralitäts-element besitzen. Die Anmeldung umfaßt jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist.

45 Besonders bevorzugt werden die unter die allgemeine Formel I fallenden Verbindungen, die hinsichtlich der Aminosäure-Partialstruktur der Formel



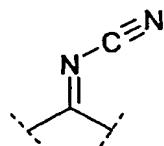
D- bzw. (R)-konfiguriert und hinsichtlich der im Rest A gegebenenfalls vorhandenen Aminosäure-Partialstruktur der Formel II L- bzw. (S)-konfiguriert sind.

60 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

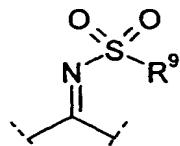
65 Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R die 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocyclus, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfte Carbonylgruppen enthält, substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können,

# DE 199 11 039 A 1

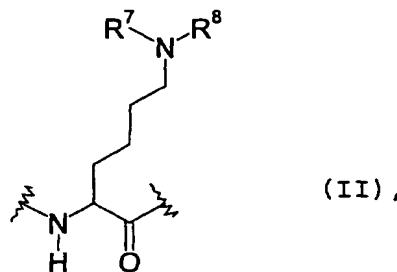
eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzokondensiert sein können,  
 und wobei die vorstehend erwähnten kondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylamino-carbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,  
 wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,  
 und wobei insbesondere die Monosubstitution und als Substituenten die C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- und Phenylgruppe besonders bevorzugt sind,  
 Y die zweiwertigen Reste



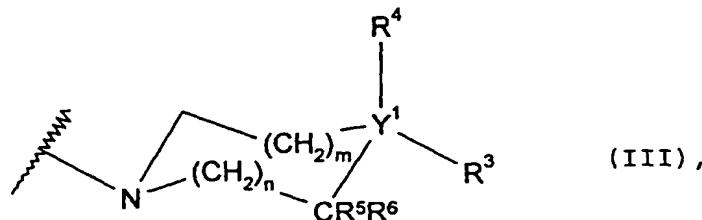
, -SO<sub>2</sub> - oder



worin R<sup>9</sup> einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,  
 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe,  
 A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



in dem  
 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander jeweils das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe darstellen,  
 R<sup>1</sup> das Wasserstoffatom oder eine in  $\omega$ -Stellung gegebenenfalls durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino- oder 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-Gruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,  
 R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom, die Methyl- oder Ethylgruppe oder  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

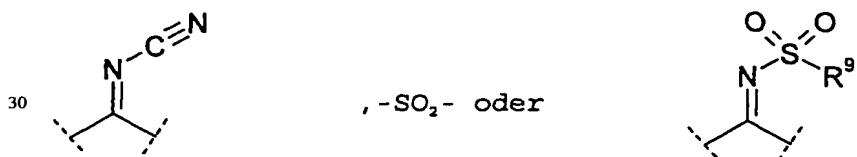


in der  
 Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>4</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,  
 m die Zahlen 0 oder 1,  
 n die Zahlen 1 oder 2,  
 R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom,  
 eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,  
 eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,  
 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind und  
 durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Al-

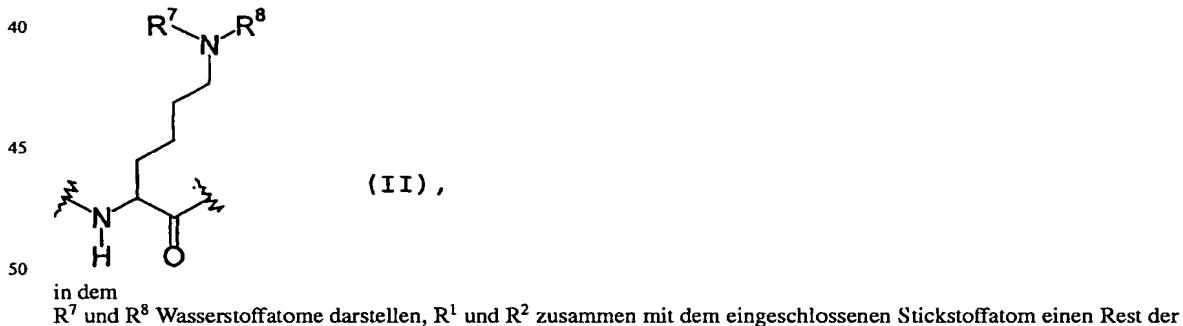
kylsulfonylgruppe substituiert sein können,  
 R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom,  
 einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann,  
 5 oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, und  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,  
 bedeuten,  
 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

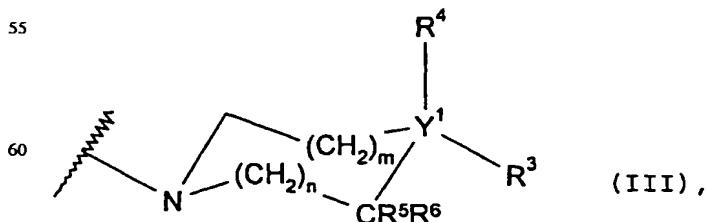
- 10 R die 1-Piperidinylgruppe bedeutet, die in 4-Stellung durch  
 eine 1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxoc-hinazolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl- oder 5,7-Dihydro-6-oxo-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-yl-  
 15 Gruppe substituiert ist,  
 wobei die vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,  
 20 wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,  
 und wobei insbesondere die Monosubstitution und als Substituenten die Methyl-, Methoxy- und Phenylgruppe besonders bevorzugt sind,  
 25 Y die zweiseitigen Reste



- 30 worin R⁹ die Methylgruppe oder den Phenylrest darstellt,  
 35 X<sup>1</sup> das Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,  
 X<sup>2</sup> das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, die Methyl-, Methoxy-, Hydroxy- oder Aminogruppe,  
 X<sup>3</sup> das Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,  
 A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-Gruppe der Formel I verknüpften zweiseitigen Rest



in dem  
 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoffatome darstellen, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



- 65 in der  
 Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>4</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,  
 m die Zahl 1,  
 n die Zahl 1,

# DE 199 11 039 A 1

R<sup>3</sup> eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,  
 eine 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(Dimethylamino)-1-piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 4-Morpholinylgruppe, wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch eine Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 2 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Hexahydro-1H-1-azepinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl- oder 4-Ethyl-1-piperazinylgruppe,  
 R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, und  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,  
 bedeuten,  
 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5

10

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende genannt:

- (1) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonylimino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (2) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (3) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonylimino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (4) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (5) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonylimino-methyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (6) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonylimino-methyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (7) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (8) 1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (9) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (10) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (11) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (12) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin,
- (13) 1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (14) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (15) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (16) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (17) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (18) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (19) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (20) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (21) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (22) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (23) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (24) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (25) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (26) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (27) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin,
- (28) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

- (29) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(5,7-dihydro-6-oxodibenzo-[d,f][1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl]cyanimino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,  
 (30) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,  
 5 (31) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin,  
 (32) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]sulfonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,  
 10 (33) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,  
 (34) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,  
 15 (35) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin,  
 (36) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin,  
 (37) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin und  
 20 (38) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin

und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt, wobei auch aus der Peptidchemie (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) abgeleitete Verfahren ange-wandt werden. Als Aminoschutzgruppen können die in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/1, be-schriebenen verwendet werden, wobei Urethanschutzgruppen, wie z. B. die Fluorenylmethoxycarbonyl-, Phenylmethoxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonyl -gruppe bevorzugt werden. Eventuell im Rest A der Verbindungen der allgemei-nen Formel I oder in deren Vorstufen vorhandene funktionelle Gruppen werden zur Verhinderung von Nebenreaktionen durch geeignete Schutzgruppen (siehe z. B.: G. B. Fields et al., Int. J. Peptide Protein Res. 35, 161 (1990); T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis) zusätzlich geschützt. Als derartige seitenketteneschützte Aminosäuren seien besonders Lys(Boc), Lys(Cl-Z) und Lys(Teoc) erwähnt, die, eventuell in Form von Derivaten, in der Regel käuflich sind.

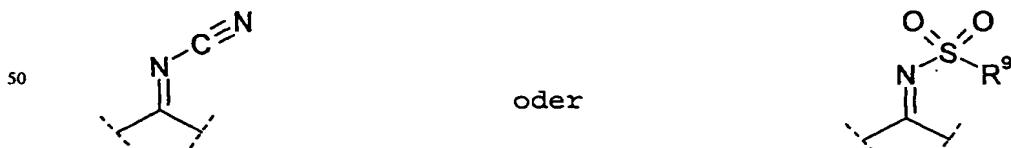
Statt seitenkettenständige Aminogruppen zu schützen, können auch Präcursor-Funktionen tragende, in der Seitenkette insbesondere durch Nitro oder Cyan substituierte Aminosäuren bzw. deren Derivate eingesetzt werden, beispielsweise 5-Cyannorvalin.

35 Eventuelle in den Seitenketten von  $\alpha$ -Aminosäurepartialstrukturen vorhandene Schutzgruppen werden nach Aufbau des N- und C-terminal substituierten Aminosäurederivats abschließend mit geeigneten, im Prinzip gleichfalls literatur-bekannten Reagenzien abgespalten, z. B. Arylmethoxycarbonylschutzgruppen hydrogenolytisch, beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladiummohr und unter Verwendung von Eisessig als Lösemittel.

In der Seitenkette der  $\alpha$ -Aminosäure gegebenenfalls vorhandene Präcursor-Funktionen können gleichfalls abschlie-40ßend durch Hydrogenolyse in die gewünschten Aminofunktionen übergeführt werden; Nitroalkylgruppen ergeben dabei unter dem Chemiker geläufigen Bedingungen Aminoalkylgruppen, die Cyangruppe geht in die Aminomethyl-Gruppe über.

Die folgenden Verfahren sind zur Herstellung der erfahrungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beson-ders geeignet:

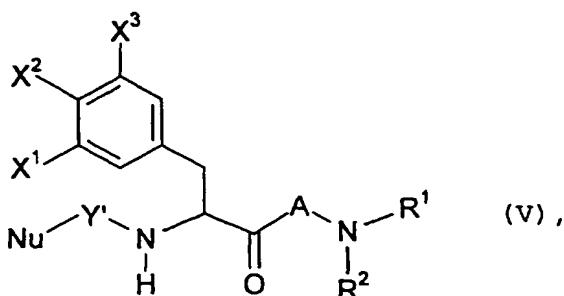
- 45 a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y einen der zweiwertigen Iminomethylreste



55 bedeutet, wobei R9 wie eingangs angegeben definiert ist:  
 Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel

60

65



in der A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> wie eingangs definiert sind, Y' einen der beiden oben angegebenen Iminomethylreste darstellt und Nu eine Austrittsgruppe ist, beispielsweise eine Alkoxy-, Aryloxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, z. B. die Methoxy-, Ethoxy-, Phenoxy-, Methylthio-, Ethylthio-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Propylsulfinyl-, Isopropylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe, das Chlor- oder Bromatom, die SO<sub>2</sub>H-, SO<sub>3</sub>H- oder OPOCl<sub>2</sub>-Gruppe, vorzugsweise jedoch die Phenoxygruppe,

mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel

15

20

25

30

35

40

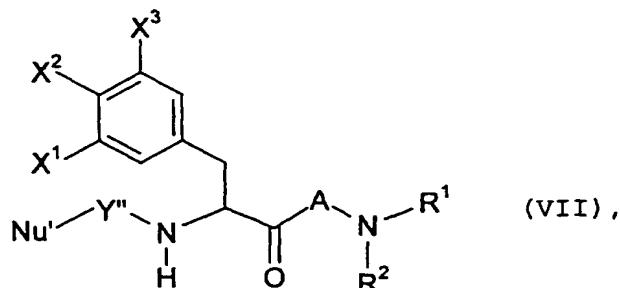
45

R-H (VI),

in der R wie eingangs definiert ist.

Die Umsetzungen werden in Analogie zu literaturbekannten Verfahren (siehe G. B. L. Smith, J. Amer. Chem. Soc. EL, 476 [1929]; B. Rathke, Chem. Ber. 12, 297 [1884]; R. Phillips und H. T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. 45., 1755 [1923]; S. J. Angyal und W. K. Warburton, J. Amer. Chem. Soc. 22, 2492 [1951]; H. Lecher und F. Graf, Chem. Ber. 56, 1326 [1923]; J. Wityak, S. J. Gould, S. J. Hein und D. A. Keszler, J. Org. Chem. 52., 2179 [1987]; T. Teraji, Y. Nakai, G. J. Durant, WO-A-81/00 109, Chem. Abstr. 94, 192336z [1981]; C. A. Maryanoff, R. C. Stanzione, J. N. Plampin und J. E. Mills, J. Org. Chem. 51, 1882-1884 [1986]; A. E. Miller und J. J. Bischoff, Synthesis 1986, 777; R. A. B. Bannard, A. A. Casselman, W. F. Cockburn und G. M. Brown, Can. J. Chem. 36, 1541 [1958]; Aktieselskabet Greæ, Copenhagen, DE28 26 452-C2; K. Kim, Y. T. Lin und H. S. Mosher, Tetrah. Letters 29, 3183-3186 [1988]; H. B. Arzeno et al., Synth. Commun. 20, 3433-3437 [1990]; H. Bredereck und K. Bredereck, Chem. Ber. 94, 2278 [1961]; H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder und H. Weidinger, Chem. Ber. 97, 1232 [1964]; P. Pruszynski, Can. J. Chem. 65, 626 [1987]; D. F. Gavin, W. J. Schnabel, E. Kober und M. A. Robinson, J. Org. Chem. 32, 2511 [1967]; N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton und R. I. Willing, Aust. J. Chem. 23, 1679 [1970]; CIBA Ltd., Belgisches Patent 655 403; Chem. Abstr. 64, 17 481 [1966]; J. P. Greenstein, J. Org. Chem. 2, 480 [1937]; F. L. Scott und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4562 [1952]; W. R. Roush und A. E. Walts, J. Amer. Chem. Soc. 106, 721 [1984]; M. S. Bernatowicz, Y. Wu und G. R. Matsueda, J. Org. Chem. 57, 2497-2502 [1992]; H. Tsunematsu, T. Imamura und S. Makisumi, J. Biochem. 94, 123-128 [1983]; R. Mohr, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221-227 [1988]; K. Atwal, F. N. Ferrara und S. Z. Ahmed, Tetrah. Lett. 35, 8085-8088 [1994]; P. J. Garratt, C. J. Hobbs und R. Wrigglesworth, J. Org. Chem. 54, 1062-1069 [1989]; P. J. Garratt und S. N. Thorn, Tetrahedron 49, 6885-6898 [1993]) bei Temperaturen zwischen 0°C und +100°C, bevorzugt +40°C und +80°C, und unter Verwendung inerter Lösemittel, beispielsweise von Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, 2-Pentanol, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Gemischen davon und in der Regel in Gegenwart von Hilfsbasen, insbesondere von Alkalicarbonaten, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder von tertiären Aminen, bevorzugt N-Ethyldiisopropylamin oder Triethylamin, durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y den zweiwertigen Rest -SO<sub>2</sub>- bedeutet: Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, Y'' die SO<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet und Nu' eine Austrittsgruppe ist, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, z. B. die Methoxy- oder Ethoxygruppe, oder eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Nitro- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenoxy- oder Naphthoxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel

65

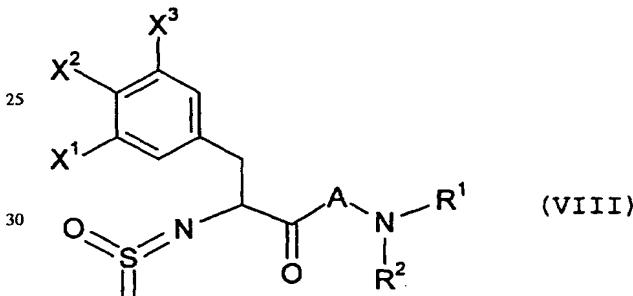
R-H (VI),

in der R wie eingangs definiert ist, und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung von Präcursorfunktionen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren.

Bedeutet in der allgemeinen Formel VII Nu' ein Halogenatom, eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe, so wird die Umsetzung unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +100°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z. B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyldiisopropylamin, N-Ethyldicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dimethylmethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

Als nucleofuge Gruppe Nu' in Verbindungen der allgemeinen Formel VII wird die 2-Hydroxyphenoxygruppe, als Lösemittel für die Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel VI siedendes Dioxan bevorzugt.

Als Zwischenprodukte der Umsetzung sind die nicht isolierbaren Azasulfene der allgemeinen Formel



anzunehmen.

Die erfahrungsgemäßen abgewandelten Aminosäuren der allgemeinen Formel I enthalten wenigstens ein Chiralitätszentrum. Ist auch der Rest A chiral, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfasst die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z. B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulen-chromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

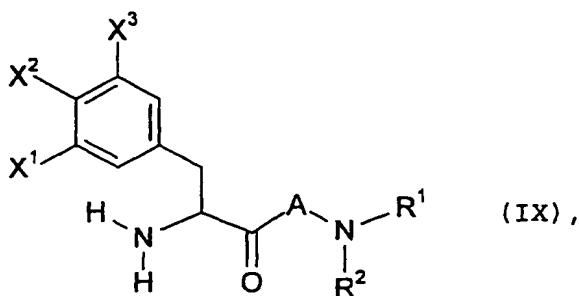
Die Trennung von unter die allgemeine Formel I fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiraldapak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. optisch aktiven Base, beispielsweise mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin, (S)-(−)-1-Phenylethylamin oder (S)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarem Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösungsmitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50 : 50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Natronlauge oder Kalilauge neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (R)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel I fallender diastereomeren Verbindungen wird auch dadurch erhalten, daß man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (R)-konfigurierten Reaktionskomponenten durchführt.

Die zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erforderlichen Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formeln V, VI und VII werden in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt.

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel V erhält man beispielsweise durch Umsetzung der bereits in der WO 98/11 128 beschriebenen Phenylalaninderivate der allgemeinen Formel

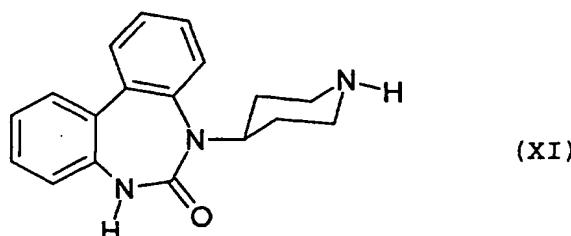


worin A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> wie vorstehend definiert sind, mit Iminocarbonaten der allgemeinen Formel

Nu-Y'-Nu" (X),

in der Nu und Y' wie vorstehend unter a) definiert sind und Nu", das von Nu verschieden oder auch gleich wie Nu sein kann, die gleichen Bedeutungen wie Nu annehmen kann. Die Reaktionen werden in Analogie zu Angaben von R. Mohr, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221-227 [1988] bzw. A. Buschauer, Arch. Pharm. 320, 377-380 [1987] bzw. P. J. Garratt und S. N. Thorn, Tetrahedron 49., 6885-6898 [1993] durchgeführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel VI sind in der Regel bereits in der WO 98/11 128 beschrieben worden. Die unter die allgemeine Formel VI fallende, noch nicht vorbeschriebene Verbindung

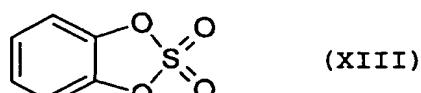


lässt sich aus 2-Amino-2'-nitrobiphenyl durch reduktive Aminierung mit 1-(Phenylmethyl)-4-piperidon, anschließende Reduktion der Nitrogruppe, Cyclisierung unter Verwendung von N,N'-Carbonyldiimidazol und hydrogenolytische Entfernung der Benzylgruppe in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren leicht herstellen.

Die als Ausgangsverbindungen benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel VII lassen sich aus Phenylalaninderivaten der vorstehend definierten allgemeinen Formel IX durch Umsetzung mit Sulfaten der allgemeinen Formel

Nu'-Y"-Nu"" (XII)

in der Nu' und Y" wie vorstehend unter b) definiert sind und Nu""", das von Nu' verschieden oder auch gleich wie Nu' sein kann, die gleichen Bedeutungen wie Nu' annehmen kann. Als Sulfat wird die cyclische Verbindung



bevorzugt (siehe auch: G. E. DuBois und R. A. Stephenson, J. Org. Chem. 45, 5371-5373 [1980]).

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen, in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Funktion, beispielsweise eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung geeigneten physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

# DE 199 11 039 A 1

## A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04 190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, 5 versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO<sub>3</sub> 16.2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaHPO<sub>4</sub> 1.0, CaCl<sub>2</sub> 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 × g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 × g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 10 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml/1 000 000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1 : 10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden 15 für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM <sup>125</sup>I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gene-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der Inkubation 20 definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen Test IC<sub>50</sub>-Werte ≤ 10 000 nM.

## 25 B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 µl Inkubationspuffer (Hanks HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 µl) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10<sup>-11</sup> bis 10<sup>-6</sup> M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 µl 1 M HCl und Zentrifugation (2000 × g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmungssay (Fa. Amersham) bestimmt und die pA<sub>2</sub>-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

35 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen in-vitro-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10<sup>-11</sup> bis 10<sup>-5</sup> M.

Auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren bzw. Basen somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch die folgenden Erkrankungen positiv: Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NTDDM"), cardio-vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inclusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z. B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringelter Gewebedurchblutung einhergehen, z. B. Schock und Sepsis, sowie Morphintoleranz. Darüber hinaus zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen und sind ferner geeignet zur Bekämpfung menopausaler Hitzezwallungen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei intravenöser oder subcutaner Gabe zweckmäßig 0,0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 20 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 50 1 bis 3 × täglich.

Hierzu lassen sich die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie z. B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinica, β-Blockern, α-Agonisten und α-Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-55 Antagonisten, 5-HT<sub>1D</sub>-Agonisten, 5-HT<sub>1F</sub>-Agonisten oder anderen Antimigränemitteln, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder feuchtigkeitshaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen 60 wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Meloxicam, Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain, Diltiazem oder Sumatriptan und andere 5-HT<sub>1D</sub>-Agonisten wie z. B. Naratriptan, Zolmitriptan, Avitriptan, Rizatriptan und Eletriptan in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßig 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

Ein weiterer Gegenstand der Erfahrung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I als wertvolle

# DE 199 11 039 A 1

Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch direkte Markierung mit  $^{125}\text{I}$  oder  $^{131}\text{I}$  oder durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

5

## Vorbemerkungen

Für alle Verbindungen liegen befriedigende Elementaranalysen, IR-, UV-,  $^1\text{H-NMR}$  und in der Regel auch Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden  $R_f$ -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (E-Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 5729) ohne Kammerwässerung bestimmt. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist. Zur Chromatographie wurden die folgenden Fließmittel bzw. Fließmittelgemische verwendet:

FM1 = Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/Ammoniak 7/1.5/1.5/0.2 (v/v/v/v)

10

FM2 = Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 7.5/2.5/0.5 (v/v/v)

15

FM3 = Dichlormethan/Methanol 8/2 (v/v)

FM4 = Dichlormethan/Essigester/Methanol/Cyclohexan/konz. wässriges Ammoniak = 59/25/7,5/7,5/1 (v/v/v/v/v)

FM5 = Essigester/Dichlormethan = 7/3 (v/v)

FM6 = Essigester/Petrolether = 1/1 (v/v)

FM7 = Dichlormethan/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 80/20/1 (v/v/v).

20

In der Versuchsbeschreibung werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Fp.: Schmelzpunkt

(Z): (Zersetzung)

DIEA: N,N-Diisopropyl-N-ethylamin

25

Boc: (1,1-Dimethylethoxy)carbonyl

TBTU: 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat

HOBt: 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat

CDT: 1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)

THF: Tetrahydrofuran

30

DMF: Dimethylformamid

Fmoc: (9-Fluorenylmethoxy)carbonyl

EE: Essigsäureethylester

PE: Petrolether

LM: Lösemittel.

35

## Beispiel 1

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl)methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

40

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Das Gemisch aus 0.5 g (1.716 mMol) N-Methansulfonylimino-diphenylcarbonat, 0.72 g (1.005 mMol) 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat), 0.5 ml (3.0 mMol) DIEA und 50 ml Dichlormethan wurde 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, dann im Vakuum eingeengt, erneut in 50 ml Dichlormethan aufgenommen, nacheinander mit je 20 ml 0.5 N Natronlauge und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das in einer Ausbeute von 0.67 g (97% der Theorie) erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe verwendet.

45

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl)methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

50

Das Gemisch aus 0.4 g (0.584 mMol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin, 0.46 g (1.989 mMol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 10 ml 2-Pentanol wurde 14 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand an Kieselgel (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 30–60  $\mu\text{m}$ ) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 130 mg (27% der Theorie) eines amorphen, farblosen Festproduktes.

55

IR (KBr): 1664  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$R_f$ : 0.53 (FM1)

60

ESI-MS:  $(M+H)^+$  = 821/823/825 (BR<sub>2</sub>)

65

# DE 199 11 039 A 1

## Beispiel 2

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

5

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat) in quantitativer Ausbeute. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe verwendet.

10

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

15

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 43% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1664 (C=O), 2173 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.48 (FM1)

20 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 768/770/772 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 3

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

25

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Benzensulfonyl-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 60% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom R<sub>f</sub> 0.41 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1).

30 b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

35

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 33% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

40 IR (KBr): 1664 cm<sup>-1</sup> (C=O)

R<sub>f</sub>: 0.50 (FM1)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 883/885/887 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 4

45

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

50

a) 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyanimino-diphenylcarbonat und 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 23% der Theorie.

Nach dem Verreiben mit t-Butylmethylether/Isopropanol (1/1 v/v): Farblose, kristalline Substanz.

55

b) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

60

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 20% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1658 (C=O), 2173 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.28 (FM1)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 769/771/773(BR<sub>2</sub>)

65

# DE 199 11 039 A 1

## Beispiel 5

1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

a) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N<sup>6</sup>-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Zu der Lösung von 1.0 g (1.402 mMol) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-D-tyrosyl]-N<sup>6</sup>-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in 50 ml Dioxan gab man 0.4 g (1.373 mMol) N-(Methansulfonyl)-iminodiphenylcarbonat und rührte 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Nach vollständiger Umsetzung (DC) setzte man 0.33 g (1.427 mMol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon zu und kochte 6 Stunden unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der verbleibende Rückstand an Kieselgel (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 30–60 µm) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 590 mg (41% der Theorie) eines amorphen, farblosen Festproduktes.

IR (KBr): 1655 cm<sup>-1</sup> (C=O)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 1045/1047/1049 (BR<sub>2</sub>)

b) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Zu einer Mischung aus 0.58 g (0.554 mmol) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N<sup>6</sup>-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in 20 ml Methylenchlorid wurden 10 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde in 50 ml Wasser aufgenommen, mit festem Natriumhydrogencarbonat vorsichtig alkalisch gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser und dann mit t-Butylmethylether gut gewaschen, schließlich an der Luft getrocknet. Man erhielt 0.36 g (69% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

IR (KBr): 1649 cm<sup>-1</sup> (C=O)

R<sub>f</sub>: 0.07 (FM1)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 945/947/949 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 6

1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

a) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N<sup>6</sup>-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 5a) aus N-(Benzensulfonyl)-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-D-tyrosyl]-N<sup>6</sup>-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 43% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1657 cm<sup>-1</sup> (C=O)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 1107/1109/1111 (BR<sub>2</sub>)

(M+H+Na)<sup>+</sup> = 565/566/567 (BR<sub>2</sub>)

b) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 5b) aus I-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N<sup>6</sup>-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin und Trifluoressigsäure in einer Ausbeute von 91% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr) 1649 (C=O) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.13 (FM1)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 1007/1009/1111 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 7

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

Die Mischung aus 0.35 g (1.469 mMol) N-Cyan-iminodiphenylcarbonat, 0.75 g (1.493 mMol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin und 30 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde 14 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde, zuletzt im Vakuum, vom Lösemittel befreit, der Rückstand mit 0.35 g (1.513 mMol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 20 ml 2-Pentanol versetzt und 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand an Kieselgel (MN-Kieselgel

# DE 199 11 039 A 1

60, Macherey-Nagel, 30–60 µm) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 700 mg (61% der Theorie) eines amorphen, farblosen Festproduktes.

IR (KBr): 1668 (C=O), 2173 (CN) cm<sup>-1</sup>

- 5 R<sub>f</sub>: 0.87 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/2 v/v/v)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 782/784/786 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 8

- 10 1-[4-Brom-N-[(4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl)cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[4-Brom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- 15 Hergestellt analog Beispiel 1a), jedoch unter Verwendung von Dioxan als Lösemittel, aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Brom-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)-piperidin-bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 51% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

- 20 b) 1-[4-Brom-N-[(4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl)cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Brom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 45% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

25 IR (KBr): 1664 (C=O), 2173 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.37 (Fließmittel: Dichlormethan/Ethylacetat/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v)  
MS: = 702/704 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 9

- 30 1-[3,5-Dibrom-N-[(4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- 35 Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 10% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1657 (C=O), 2171 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.68 (Fließmittel: Methanol)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 764/766/768 (BR<sub>2</sub>)

- 40

## Beispiel 10

- 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- 45 Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 43% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1660 (C=O), 2171 (CN) cm<sup>-1</sup>

- 50 R<sub>f</sub>: 0.27 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 763/765/767 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 11

- 55 1-[3,5-Dibrom-N-[(4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

- 60 Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 12% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 2175 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.22 (Fließmittel Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 783/785/787 (BR<sub>2</sub>)

- 65

# DE 199 11 039 A 1

## Beispiel 12

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

5

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 13% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1674 (C=O), 2173 (CN)  $\text{cm}^{-1}$

R<sub>f</sub>: 0.30 (Fließmittel Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

10

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 784/786/788 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 13

1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazo'in-3-y')-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

15

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Brom-3,5-dimethyl-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 44% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

20

IR (KBr) 1666 (C=O), 2173 (CN)  $\text{cm}^{-1}$

R<sub>f</sub>: 0.63 (Fließmittel: Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 70/15/15/2 v/v/v/v)

MS: M<sup>+</sup> = 716/718 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 14

25

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

30

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

35

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 82% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz vom R<sub>f</sub> 0.56 (PM1).

35

IR (KBr): 1610 (C=O), 2195 (CN)  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 646/648/650 (BR<sub>2</sub>)

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

40

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-1-(4-piperidinyl)-4-phenyl-2(2H)-imidazolon und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 19% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

45

IR (KBr): 1699 (C=O), 2173 (CN)  $\text{cm}^{-1}$

R<sub>f</sub>: 0.15 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 796/798/800 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 15

50

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

55

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(1-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 5% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

55

IR (KBr): 1653 (C=O), 2173 (CN)  $\text{cm}^{-1}$

R<sub>f</sub>: 0.27 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 797/799/801 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 16

60

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

65

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 93% der Theorie.

# DE 199 11 039 A 1

Farblose, kristalline Substanz vom R<sub>f</sub> 0.25 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v).  
IR (KBr): 1616 (C=O), 2197 (CN) cm<sup>-1</sup>  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 631/633/635 (BR<sub>2</sub>)

- 5 b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 31% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.  
IR (KBr): 1695 (C=O), 2173 (CN) cm<sup>-1</sup>  
R<sub>f</sub>: 0.26 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v)  
EST-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 781/783/785 (BR<sub>2</sub>)

15 Beispiel 17

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

20 Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 22% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.  
IR (KBr): 1658 (C=O), 2171 (CN) cm<sup>-1</sup>  
R<sub>f</sub>: 0.33 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v)  
25 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 782/784/786 (BR<sub>2</sub>)

Beispiel 18

30 1-[3,5-Dibrom-N-[(4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

35 Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 51% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz vom 0.86 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 75/25/5 v/v/v).  
ESI-MS:  
(M+H)<sup>+</sup> = 632/634/636 (BR<sub>2</sub>)  
(M-H)<sup>-</sup> = 630/632/634 (BR<sub>2</sub>)

40 b) 1-[3,5-Dibrom-N-[(4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

45 Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 32% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.  
IR (KBr): 1695 (C=O), 2173 (CN) cm<sup>-1</sup>  
R<sub>f</sub>: 0.33 (FM1)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 782/784/786 (BR<sub>2</sub>)

50 Beispiel 19

1-[3,5-Dibrom-N-[(4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

55 Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-an und 1-[4-3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 40% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.  
IR (KBr): 1653 (C=O), 2171 (CN) cm<sup>-1</sup>  
60 R<sub>f</sub>: 0.44 (FM1)  
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 783/785/787 (BR<sub>2</sub>)

# DE 199 11 039 A 1

## Beispiel 20

1-[3,5-Dibrom-N-[(4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

5

a) 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 44% der Theorie.

10

Farblose, kristalline Substanz vom 0.50 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 75/25/5 v/v/v).

IR (KBr): 1622 (C=O) cm<sup>-1</sup>

15

ESI-MS:

(M+H)<sup>+</sup> = 647/649/651 (BR<sub>2</sub>)

(M-H)<sup>-</sup> = 645/647/649 (BR<sub>2</sub>)

b) 1-[3,5-Dibrom-N-[(4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

15

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 20% der Theorie.

20

Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1701 (C=O), 2173 (CN) cm<sup>-1</sup>

25

R<sub>f</sub>: 0.18 (Fließmittel Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 797/799/801 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 21

1-[3,5-Dibrom-N-[(4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

30

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 32% der Theorie.

Farblose, amorphe Substanz.

35

IR (KBr): 1653 (C=O), 2171 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.19 (Fließmittel Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 798/800/802 (BR<sub>2</sub>) (M-H)<sup>-</sup> = 796/798/800 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 22

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

40

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

45

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 38% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz vom 1% 0.57 (FM1).

IR (KBr): 1689 (C=O) cm<sup>-1</sup>

50

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 646/648/650 (BR<sub>2</sub>)

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

55

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 9% der Theorie.

Farblose, amorphe Substanz.

60

IR (KBr): 1701 (C=O), 2171 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.33 (FM1)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 796/798/800 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 23

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

65

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Aus-

# DE 199 11 039 A 1

beute von 15% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr) 2173 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.19 (FM1)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 797/799/801 (BR<sub>2</sub>)

5

## Beispiel 24

1-[3,5-Dibrom-N-[(4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl)cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

10

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 49% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 1668 (C=O), 2175 (CN) cm<sup>-1</sup>

15

R<sub>f</sub>: 0.5 (FM1)

ESI-MS:

(M+H)<sup>+</sup> = 781/783/785 (BR<sub>2</sub>)

(M-H)<sup>-</sup> = 779/781/783 (BR<sub>2</sub>)

20

## Beispiel 25

1-[3,5-Dibrom-N-[(4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl)cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

α

25

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 34% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 1664 (C=O), 2175 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.55 (FM1)

30

ESI-MS:

(M+H)<sup>+</sup> = 767/769/771 (BR<sub>2</sub>)

(M-H)<sup>-</sup> = 765/767/769 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 26

35

1-[3,5-Dibrom-N-[(4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl)cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

40

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 6% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 2171 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.60 (FM1)

EST-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 762/764/766 (BR<sub>2</sub>)

45

## Beispiel 27

50

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin

55

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-imidazo[4,5-c]chinolin-2(2H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 9% der Theorie.

Farblose, amorphe Substanz.

55

IR (KBr): 1712 (C=O), 2173 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.45 (FM1)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> = 805/807/809 (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 28

60

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin

65

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 7-Methoxy-3-(4-piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 51% der Theorie. Farblose Kristalle (aus Aceton).

IR (KBr): 1658 (C=O), 2173 (CN) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.65 (FM1)

# DE 199 11 039 A 1

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 812/814/816$  (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 29

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(5,7-dihydro-6-oxodibenzo[d,f]-[1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperizin 5

### 2-Nitro-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl

Zu der Lösung von 30.0 g (0.140 Mol) 2-Amino-2'-nitrobiphenyl und 111.5 g (0.630 Mol) 1-(Phenylmethyl)-4-piperidin in 1200 ml Dichlormethan gab man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 0°C portionsweise insgesamt 140.5 g (0.630 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid und rührte anschließend 14 Stunden lang bei Zimmertemperatur. Man stellte die Mischung natronalkalisch, trennte die Dichlormethanphase ab, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde mit Methanol digeriert, worauf man filtrierte. Das Filtrat wurde eingedampft, der verbleibende Rückstand an Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe 3) unter Verwendung von PE/EE 9/1 (v/v) als Eluens chromatographisch gereinigt. Entsprechende Fraktionen wurden vereinigt, vom Lösemittel befreit und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. Ausbeute: 40.0 g (74% der Theorie). 10  
15

### 2-Amino-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl

Die Lösung von 40.0 g (0.103 Mol) 2-Nitro-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl in 500 ml Methanol wurde in Gegenwart von Sproz. wasserfeuchtem Rhodium auf Kohle 2 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, die erhaltene Lösung eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. Ausbeute: 36.0 g (98% der Theorie). 20  
25

### c) 5,7-Dihydro-5-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-dibenzo-[d,f][1,3]diazepin-6-on

Zu der Lösung von 36.0 g (0.101 Mol) 2-Amino-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl in 200 ml Dimethylformamid gab man 40.5 g (0.250 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol, rührte anschließend das Gemisch 2 Stunden lang bei 100°C, wonach das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde mit Wasser verrührt, danach mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle geklärt und eingedampft. Der Rückstand (60 g) wurde an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe 3 unter Verwendung von PE/EE 2/1 (v/v) chromatographisch gereinigt. Aus den entsprechenden Fraktionen erhielt man die gesuchte Verbindung in einer Ausbeute von 6.2 g (16% der Theorie). 30  
35

IR (KBr): 1676 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

R<sub>f</sub>: 0.35 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol = 9.5/0.5 v/v)

MS: M<sup>+</sup> = 383

### d) 5,7-Dihydro-5-(4-piperidinyl)-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-on

Die Lösung von 6.0 g (0.016 Mol) 5,7-Dihydro-5-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-on in 200 ml Methanol wurde in Gegenwart von 1.5 g 10-proz. Palladiumkohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei 50°C hydriert. Nach Entfernung des Katalysators und des Lösemittels erhielt man 3.5 g (76% der Theorie) der gesuchten Verbindung, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde. 40  
45

IR (KBr): 1678 (C=O) cm<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub>: 0.15 (FM1)

MS: M<sup>+</sup> = 293

### e) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(5,7-dihydro-6-oxodibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin 50

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 5,7-Dihydro-5-(4-piperidinyl)-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 25% der Theorie. Farblose Kristalle. 55

IR (KBr): 1684 (C=O), 2173 (CN)  $\text{cm}^{-1}$

R<sub>f</sub>: 0.65 (FM1)

ESI-MS:  $(M+H)^+ = 830/832/834$  (BR<sub>2</sub>)

## Beispiel 30

### 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-9-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 7-Methoxy-3-(4-piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 53% der Theorie. Farblose Kristalle (Diisopropylether). 60  
65

IR (KBr): 1647 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$



# DE 199 11 039 A 1

## Beispiel I

### Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

5

#### Zusammensetzung

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

10	Wirkstoff	1.0 mg
	Milchzucker	20.0 mg
	Hartgelatinekapseln	50.0 mg
		71.0 mg

15

#### Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

20

## Beispiel II

### Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

25

#### Zusammensetzung

1 Hub enthält:

30	Wirkstoff	1.0 mg
	Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
	Dinatriumedetat	0.0075 mg
	Wasser gereinigt ad	15.0 µl

35

#### Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

40

#### Herstellungsverfahren

### Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

45

#### Zusammensetzung

1 Fläschchen enthält:

50	Wirkstoff	0.1 g
	Natriumchlorid	0.18 g
	Benzalkoniumchlorid	0.002 g
	Wasser gereinigt ad	20.0 ml

#### Herstellungsverfahren

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

55

## Beispiel IV

### Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

60

#### Zusammensetzung

1 Hub enthält:

65	Wirkstoff	1.0 mg
	Lecithin	0.1%
	Treibgas ad	50.0 µl

# DE 199 11 039 A 1

## Herstellungsverfahren

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

5

### Beispiel V

#### Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

##### Zusammensetzung

Wirkstoff	1.0 mg	
Natriumchlorid	0.9 mg	
Benzalkoniumchlorid	0.025 mg	
Dinatriumedetat	0.05 mg	15
Wasser gereinigt ad	0.1 ml	

##### Herstellungsverfahren

20

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

### Beispiel VI

#### Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

##### Zusammensetzung

Wirksubstanz	5 mg	
Glucose	250 mg	30
Human-Serum-Albumin	10 mg	
Glykofurol	250 mg	
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml	

##### Herstellung

35

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (WfI); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmung auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

40

### Beispiel VII

#### Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

##### Zusammensetzung

45

Wirksubstanz	100 mg	
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	12 mg	
Dinatriumhydrogenphosphat = Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	2 mg	
Natriumchlorid	180 mg	50
Human-Serum-Albumin	50 mg	
Polysorbat 80	20 mg	
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml	

##### Herstellung

55

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmung auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

60

65

# DE 199 11 039 A 1

## Beispiel VIII

### Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

5

#### Zusammensetzung

10

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

#### Herstellung

15 Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmung auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

#### Lösungsmittel für Lyophilisat

20

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

#### Herstellung

25

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; in Ampullen abfüllen.

## Beispiel IX

30

### Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

#### Zusammensetzung

35

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

40

#### Herstellung

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

45

## Beispiel X

50

### Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

#### Zusammensetzung

55

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure, hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

#### Herstellung

60

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3 abfüllen.

65

# DE 199 11 039 A 1

## Beispiel XI

### Zäpfchen mit 50 mg Wiksubstanz

	Zusammensetzung	5
Wirsubstanz Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	50 mg 170 mg	
	Herstellung	10

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirsubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

## Beispiel XII

### Wäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 10 mg Wirsubstanz

	Zusammensetzung	20
Wirsubstanz Salzsäure in der zur Bildung eines neutralen Salzes erforderlichen Menge Parahydroxybenzoësäuremethylester (PHB) Parahydroxybenzoësäurepropylester (PHB) Wasser gereinigt ad	10.0 mg 0.01 mg 0.005 mg 1.0 ml	
	Herstellung	25
Der Wirkstoff wird in gereinigtem Wasser aufgelöst; Salzsäure wird zugegeben, bis die Lösung klar wird; PHB-Methyl- und Propylester werden zugegeben; die Lösung wird mit gereinigtem Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt; die Lösung wird sterilfiltriert und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.		30
	Herstellung	35

## Beispiel XIII

### Wäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 5 mg Wirsubstanz

	Zusammensetzung	40
Wirsubstanz 1,2-Propandiol Hydroxyethylcellulose Sorbinsäure Wasser gereinigt ad	5 mg 300 mg 5 mg 1 mg 1 ml	
	Herstellung	45

Der Wirkstoff wird in 1,2-Propandiol gelöst; eine Hydroxyethyl-cellulose-Lösung in gereinigtem Wasser enthaltend Sorbinsäure wird hergestellt und zur Wirkstoff-Lösung gegeben; die Lösung wird sterilfiltriert und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

## Beispiel XIV

### Wäßrige Lösung für die intravenöse Applikation mit 5 mg Wirsubstanz

	Zusammensetzung	55
Wirsubstanz 1,2-Propandiol Mannit Wasser für Injektionszwecke (WFI) ad	5 mg 300 mg 50 mg 1 ml	
	Herstellung	60
Der Wirkstoff wird in 1,2-Propandiol gelöst; eine Mannit-Lösung in gereinigtem Wasser enthaltend Wasser für Injektionszwecke wird hergestellt und zur Wirkstoff-Lösung gegeben; die Lösung wird sterilfiltriert und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.		65

# DE 199 11 039 A 1

## Herstellung

Der Wirkstoff wird in 1,2-Propandiol gelöst; die Lösung wird mit WfI auf annähernd Ansatzvolumen aufgefüllt; das Mannit wird zugegeben und mit WfI auf Ansatzvolumen aufgefüllt; die Lösung wird sterilfiltriert, in Einzelbehältnisse abgefüllt und autoklaviert.

## Beispiel XV

### Liposomale Formulierung für die intravenöse Injektion mit 7.5 mg Wirksubstanz

10 Zusammensetzung	
Wirksubstanz	7.5 mg
Ei-lecithin, z. B. Lipoid E 80	100.0 mg
Cholesterin	50.0 mg
Glycerin	50.0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1.0 ml

## 20 Herstellung

Der Wirkstoff wird in einer Mischung aus Lecithin und Cholesterin gelöst; die Lösung wird zu einer Mischung aus Glycerin und WfI gegeben und mittels Hochdruck-Homogenisation oder Microfluidizer-Technik homogenisiert; die so erhaltene liposomale Formulierung wird unter aseptischen Bedingungen in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

## 25 Beispiel XVI

### Suspension für die nasale Applikation mit 20 mg Wirksubstanz

30 Zusammensetzung	
Wirksubstanz	20.0 mg
Carboxymethylcellulose (CMC)	20.0 mg
Natriummonohydrogenphosphat/Natriumdihydrogenphosphat-Puffer pH 6.8	q.s.
Natriumchlorid	8.0 mg
Parahydroxybenzoësäuremethylester	0.01 mg
Parahydroxybenzoësäurepropylester	0.003 mg
Wasser gereinigt ad	1.0 ml

## Herstellung

Der Wirkstoff wird in einer wässrigen CMC-Lösung suspendiert; die anderen Bestandteile werden nacheinander zur Suspension gegeben und die Suspension mit gereinigtem Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt.

## Beispiel XVII

### Wässrige Lösung für die subcutane Applikation mit 10 mg Wirksubstanz

50 Zusammensetzung	
Wirksubstanz	10.0 mg
Natriummonohydrogenphosphat/Natriumdihydrogenphosphat-Puffer q.s. ad pH	7.0
Natriumchlorid	4.0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	0.5 ml

## 60 Herstellung

Der Wirkstoff wird in der Phosphatpufferlösung gelöst, nach Zugabe des Kochsalz wird mit Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt. Die Lösung wird sterilfiltriert und nach Abfüllung in ein entsprechendes Behältnis autoklaviert.

# DE 199 11 039 A 1

## Beispiel XVIII

Wässrige Suspension für die subcutane Applikation mit 5 mg Wirksubstanz

### Zusammensetzung

5

Wirksubstanz	5.0 mg	
Polysorbat 80	0.5 mg	
Wasser für Injektionszwecke	0.5 ml	
		10

### Herstellung

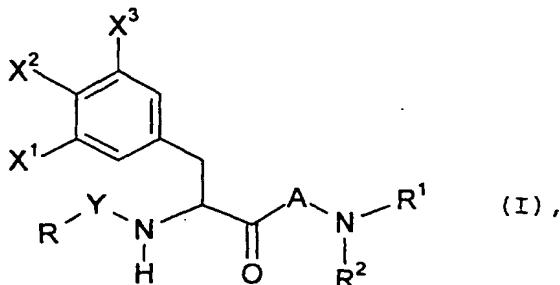
Der Wirkstoff wird in der Polysorbat 80-Lösung suspendiert und mittels geeigneter Dispergiertechnik (z. B. Naßmahlung, Hochdruckhomogenisation, Mikrofluidisierung etc.) auf eine Teilchengröße von ca. 1 µm zerkleinert. Die Suspension wird unter aseptischen Bedingungen in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

15

### Patentansprüche

#### 1. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel

20



25

30

in der

R die 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocyclus, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfe Carbonylgruppen enthält, substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe substituiert sein können, eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzkondensiert sein können, und wobei die vorstehend erwähnte Phenylgruppe sowie die benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyl-amino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkoxy carbonyl alkyl-, Carboxy-, Carboxy alky-, Dialkylamino alky-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl amino-, Propionyl amino-, Benzoyl-, Benzoyl amino-, Benzoyl-methyl amino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy alkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl) carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl) carbonyl-, (1-Piperidinyl) carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl) carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl) carbonyl-, Methylen dioxy-, Aminocarbonyl amino-, Aminocarbonyl amino alkyl-, Alkylamino carbonyl amino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

35

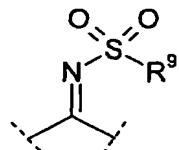
Y die zweiwertigen Reste

40

45

50

55



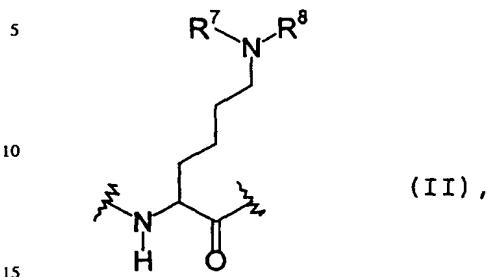
60

65

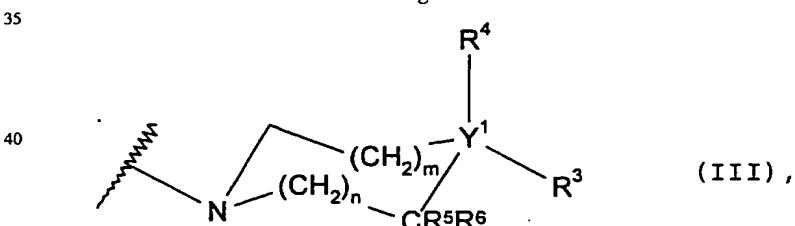
worin R<sup>9</sup> einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Alkoxy-, Trifluormethyl-, Dialkylamino alky-, Dialkylamino alkoxy-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl amino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,

DE 199 11 039 A 1

Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,  
 A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-Gruppe der Formel I verknüpften zweiseitigen Rest



in dem  
 R<sup>7</sup> das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,  
 R<sup>8</sup> das Wasserstoffatom, die Methyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl- oder Acetylgruppe darstellt,  
 20 R<sup>1</sup> das Wasserstoffatom,  
 eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in  $\omega$ -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-( $\omega$ -Hydroxyalkyl)-1-piperazinyl Gruppe substituiert sein kann,  
 25 eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,  
 wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschiedenen sein können,  
 30 R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



$\alpha$

in der  
 Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>4</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,  
 m die Zahlen 0, 1 oder 2,  
 n die Zahlen 0, 1 oder 2,  
 R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Aminoinominomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Carboxyalkyl- oder Carboxy-Gruppe,  
 eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)alkyl-,  $\omega$ -(Dialkylamino)hydroxyalkyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,  
 eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, oder eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,  
 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,  
 eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,  
 65 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cy-

cloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können, wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

5

die vorstehend genannten Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylarnino-, Aminocarbonyl-, Amino-carbonylarnino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-,  $\omega$ -(Dialkylarnino)alkanoyl-,  $\omega$ -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

10

$R^3$  zusammen mit  $R^4$  und  $Y^1$  einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann, wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe  $R^3$  gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

15

$R^4$  ein Wasserstoffatom,

einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylarnino-, Dialkylarnino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazi-nyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

20

eine Alkoxy carbonyl-, die Cyan- oder Aminocarbonylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn  $Y^1$  ein Stickstoffatom darstellt, und

25

$R^5$  und  $R^6$  jeweils ein Wasserstoffatom oder,

sofern  $Y^1$  ein Kohlenstoffatom ist,  $R^4$  zusammen mit  $R^6$  auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wo-bei  $R^3$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und  $R^5$  ein Wasserstoffatom darstellt oder

30

sofern  $Y^1$  ein Kohlenstoffatom ist,  $R^4$  zusammen mit  $R^6$  auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und  $R^3$  zusammen mit  $R^5$  und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf- bis

35

siebengliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocycclus darstellen, bedeuten,

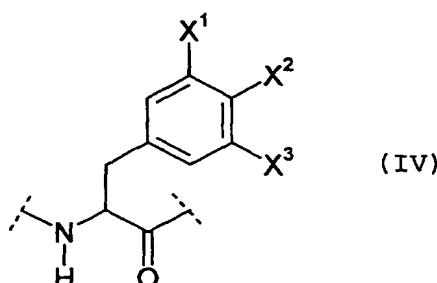
40

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können und alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cy-cloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

45

2. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen die Aminosäure-Partialstruktur der Formel

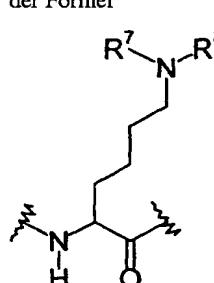
50



40

D- bzw. (R)-konfiguriert und hinsichtlich der im Rest A gegebenenfalls vorhandenen Aminosäure-Partialstruktur der Formel

55



50

L- bzw. (S)-konfiguriert ist.

60

3. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, in der

65

R die 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocycclus, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfte Carbonylgruppen enthält, substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein

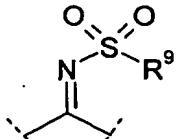
können,

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzokondensiert sein können,

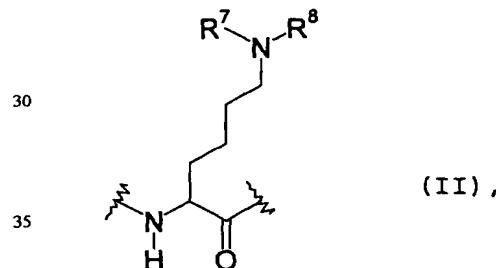
und wobei die vorstehend erwähnten kondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,

wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letzteren genannten Substituenten ausgeschlossen ist,

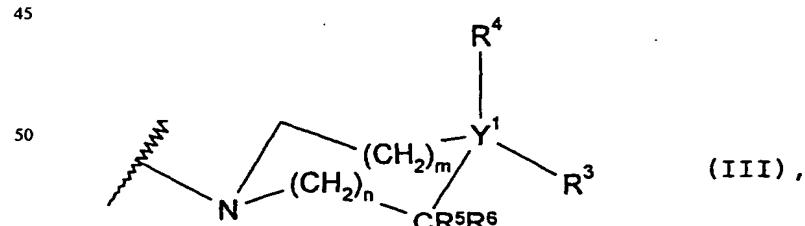
Y die zweiwertigen Reste



20 worin R<sup>9</sup> einen C<sub>1-3</sub>-Alkylrest oder einen gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,  
 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe,  
 25 A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



35 in dem  
 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander jeweils das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe darstellen,  
 40 R<sup>1</sup> das Wasserstoffatom oder  
 eine in ω-Stellung gegebenenfalls durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino- oder 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-Gruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,  
 R<sup>2</sup> das Wasserstoffatom, die Methyl- oder Ethylgruppe oder  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



50 in der  
 Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>4</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,  
 m die Zahlen 0 oder 1,  
 n die Zahlen 1 oder 2,  
 55 R<sup>3</sup> das Wasserstoffatom,  
 eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,  
 eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,  
 60 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind und  
 durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, Di-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylgruppe substituiert sein können,

DE 199 11 039 A 1

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom,  
einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in  $\omega$ -Stellung durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann,  
oder ein freies Elektronenpaar, wenn R<sup>4</sup> ein Stickstoffatom darstellt, und  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,

5

bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, in der

R die 1-Piperidinylgruppe bedeutet, die in 4-Stellung durch  
eine 1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Di-oxochinazolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl- oder 5,7-Dihydro-6-oxo-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-yl-Gruppe substituiert ist,

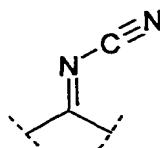
10

wobei die vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,

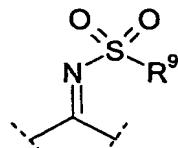
15

wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,

Y die zweiwertigen Reste



, -SO<sub>2</sub>- oder



25

30

worin R<sup>9</sup> die Methylgruppe oder den Phenylrest darstellt,

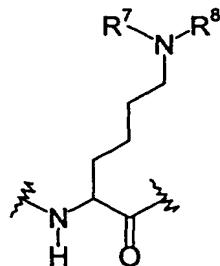
X<sup>1</sup> das Fluor- Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,

X<sup>2</sup> das Fluor- Chlor- oder Bromatom, die Methyl-, Methoxy-, Hydroxy- oder Aminogruppe,

X<sup>3</sup> das Fluor- Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,

35

A eine Hindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



(II),

40

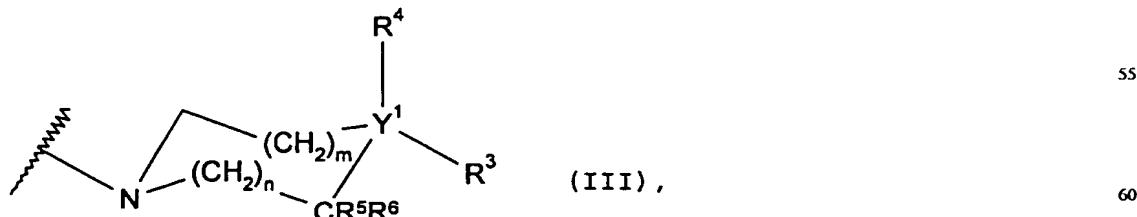
45

in dem

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoffatome darstellen,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

50



(III),

55

60

in der

Y<sup>1</sup> das Kohlenstoffatom oder, wenn R<sup>4</sup> ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

m die Zahl 1,

n die Zahl 1,

R<sup>3</sup> eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,  
eine 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(Dimethylamino)-1-piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 4-Morpholinylgruppe,

65

# DE 199 11 039 A 1

wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch eine Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 2 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Hexahydro-1H-1-azepinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl- oder 4-Ethyl-1-piperazinylgruppe, R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y<sup>1</sup> ein Stickstoffatom darstellt, und

5 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,  
bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10 6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

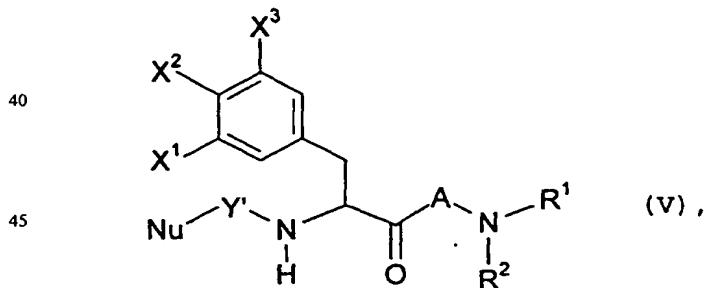
15 7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, zur Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus, von cardiovasculären Erkrankungen, Erkrankungen der Haut, von entzündlichen Erkrankungen, der allergischen Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschreitenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringelter Gewebedurchblutung einhergehen, der Morphintoleranz oder zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen geeignet ist.

20 8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

25 9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  
a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y einen der zweiwertigen Iminomethylreste



bedeutet, wobei R<sup>9</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist,  
eine Verbindung der allgemeinen Formel



50 in der A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, Y' einen der beiden oben angegebenen Iminomethylreste darstellt und Nu eine Austrittsgruppe ist, mit einem sekundären Aminen der allgemeinen Formel

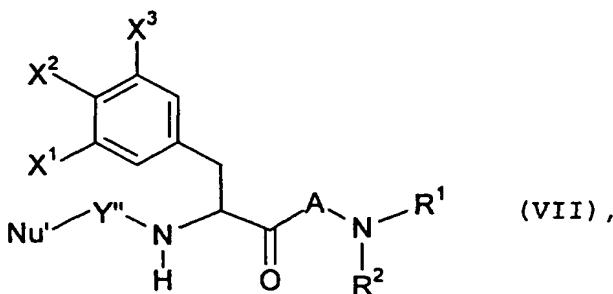
55 R-H (VI),

in der R wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y den zweiwertigen Rest -SO<sub>2</sub>- bedeutet,  
eine Verbindung der allgemeinen Formel

60

65



in der A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, Y " die SO<sub>2</sub>-Gruppe bedeutet und  
Nu' eine Austrittsgruppe ist,  
mit einem sekundären Amin der allgemeinen Formel

R-H (VI),

in der R wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, umgesetzt wird und  
erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abge-  
spalten wird und/oder  
gegebenenfalls verwendete Präcursorfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung abgewandelt werden und/  
oder  
gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt  
wird und/oder  
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische  
Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

10. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2 zur  
Erzeugung und Reinigung von Antikörpern.  
11. Verwendung markierter Verbindungen der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder  
2 in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische oder analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**